

重症病患的胰島素治療

--- 譯自 Mesotten D & Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs* 2003; 63 (7): 625-636

文/鍾秀莉 藥師

自 Banting 和 Best 發現胰島素後，胰島素成爲第一型糖尿病患者的救命仙丹。過去此種疾病常因血糖無法有效地控制而造成酮酸中毒，繼而致命。在十九世紀末 Claude Bernard 表示：高血糖並不是只發生在糖尿病病人，急性外傷也有相同現象。所以其認爲高血糖應是身體爲了應付外傷或壓力 (stress) 時的反應。直到最近，研究報告指出對於重症病人，高血糖之治療是必須的，這才引起大眾的注意。

1. 壓力導致血糖調節機制改變

"stress diabetes" 或 "diabetes of injury" 這兩個名詞幾乎已存在 150 年了，是用來描述壓力性高血糖。壓力性高血糖可能是因 integrated hormone, cytokines 和葡萄糖代謝過程中神經訊息傳導錯誤所致。至於重症病人急性期高血糖表現則被認爲和升糖素 (glucagon) 濃度的上升、cortisol 和生長激素 (growth hormone) 刺激肝臟糖質新生有關。另外在急性外傷時，腎上腺素 (adrenaline) 和正腎上腺素 (noradrenaline) 會大量釋出，進而增加糖質新生作用。Cytokines [如 IL-1, IL-6, tumor necrosis factor (TNF) 等] 有可能直接或間接造成高血糖的表現，但真正的調節機轉目前仍不清楚。若是處在長期慢性病下，cortisol、catecholamine 和 cytokines 的濃度的確明顯地比急性期來的低。至於 glucagon，則沒有足夠文獻指出其濃度的變化。

2. 重症病患 vs. 高血糖

一般正常人血糖值通常介於 3.5-5.5 mmol/L (63- 100 mg/dl)。根據 WHO，糖尿病的定義爲空腹血糖值 6.1-7 mmol/L 及飯後血糖值爲 8.1-11 mmol/L。然而，重症患者出現高血糖時則沒有明確的診斷標準，主要是重症病人高血糖之表現有極大之變異性，連發生率都有 3-71% 的差距。之前許多研究報告指出：重症患者可忍受血糖值達 12 mmol/L (220 mg/dl)。當血糖值超過 12 mmol/L 會發生等滲性利尿及體液的轉移 (fluid shift) 的情形。許多糖尿病相關報導表示，血糖控制不良會增加感染機率。而在過去，中度的高血糖反應 (~ 12 mmol/L) 是可接受的。主要是認爲此對腦部和血球是有幫助，因爲血糖可提供能量來維持細胞之功能。

當重症病人出現高血糖時，首先須先考慮病人的飲食情形。由於患者在病情急性期，通常處於暫時性飢餓狀況，而身體會有自發性反應去維護重要器官的功能，因此體內會自行製造一些物質來提供重要器官所需之能量。臨床上，為使病人有足夠體力，也會依病人情況施與腸道營養、全靜脈營養注射或兩者並用。所以當體內順應壓力變化而製造內生性養分時，再加上食物之攝取，這有可能是造成高血糖的原因。如同糖尿病患者，重症病人長期處於高血糖一樣會造成大、小血管或神經病變，也會出現感染機率增加，免疫及凝血能力降低的情形。

3. 盡量維持重症病人血糖值正常

用胰島素嚴格的控制血糖可降低呼吸器使用時間及減少住在加護病房的天數、減低輸血的需求、敗血症的發生機率和發炎的程度。此外，嚴謹的血糖控制也可明顯降低重症患者多神經病變及急性腎衰竭的機率。

4. 血糖控制不佳造成的併發症

糖尿病長期之併發症，主要為大血管和小血管的病變，其他則為感染、白內障、膽結石等。早在 1993 年，Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) 指出第一型糖尿病病人嚴格控制血糖是有好處的。由於糖尿病最早出現的併發症為眼病變，所以此實驗以此作為實驗目標。實驗結果發現嚴格控制血糖這組的確明顯降低併發症的發生率。除此之外，連腎病變及周邊自主神經系統病變的發生率也降低了。另外，在 1990 年後期，一大型隨機、雙盲試驗 UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 也證實第二型糖尿病患者嚴格的血糖控制是必要的。此結果表示：嚴格血糖控制可降低糖化血色素 (HbA1c) 0.7%，降低眼病變率 21%，微蛋白尿 23%、白內障 24%、心肌梗塞 16% 及輕微減低中風機率 5%。雖然 UKPDS 可看出死亡率之降低，但目前沒有一篇研究報告指出血糖之控制到底可降低多少程度之死亡率。

- 代謝控制和大血管疾病

對於有心肌梗塞的糖尿病患者，其死亡率為沒有糖尿病之患者的 1.5 至 2 倍。研究發現高血糖會增加心肌受損的面積，此會增加心衰竭機率及降低一年之存活率。一大型研究，DIGAMI study (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)，利用胰島素皮下注射方式將出院病人血糖值嚴格控制在 12 mmol/L 以下並觀察 3 個月。結果發現此明顯增加 30 天及 1 年的存活率，1 年可減少 29% 相對危險性。另外，像腦血管栓塞的病人若合併有高血糖情形，則病人死亡率會增加或者出現預後較差的情形。若是頭部外傷病人手術後出現高血糖情形，則其死亡率也會增加。對於這類病人，血糖濃度的高低是否可很簡單地反映病情之嚴重程度或是高血糖會加劇病人之神經損害，這些目前都無明確答案。

- 代謝控制和小血管疾病

糖尿病性腎病變和重症導致腎病變(如敗血症導致的腎病變)是非常不同的。糖尿病性的腎病變主要是腎絲球疾病，源於腎部基底膜變厚而導致腎絲球硬化。至於因重症所引發的腎病變通常是急性腎小管壞死 (necrosis)。不過最後治療方式都是以體外過濾或透析方式來排除體內毒素。同時這類病人需避免或小心使用腎毒性高之藥物，如 aminoglycosides、non-ionic radiocontrast materials。另有一大型前瞻性、隨機試驗指出，嚴格的血糖控制可降低病人洗腎機率達 42%。

- 代謝控制和神經病變

許多糖尿病病人會出現末梢神經病變，像典型戴手套的部位，是最常見神經病變的位置。神經病變一開始是侵犯感覺神經，隨著時間會慢慢含括運動神經而造成運動失調及肌肉耗損。DCCT 和 UKPDS 研究指出嚴格血糖控制可降低多種神經病變的發生率。慢性重症病患有可能會引起瀰漫性軸突病變，其表現為四肢無力合併肌肉萎縮。但大部分這類病人是可痊癒的，只要將其本身疾病控制好，則此種多神經病變是會慢慢恢復的。然而，重症病人常會伴隨著呼吸衰竭的問題，因此很難脫離呼吸器，所以病人整體的預後情形算是不好。許多原因會造成重症患者多種神經病變，如敗血症、高劑量類固醇或神經肌肉阻斷劑使用。另外，Bolton 也提出血糖值增加、血中白蛋白濃度的降低、敗血症或多重器官衰竭皆會增加多種神經病變之危險性。敗血症會導致 cytokines 釋出，而 cytokines 也被認為應是造成多種神經病變及小血管病變的主因。

- 代謝控制和感染

糖尿病患若長期處於高血糖下，其感染機率會增加。可能的原因為高血糖會抑制巨噬細胞釋出 IL-1 及抑制嗜中性白血球釋出 oxygen radical。另外，高血糖也會破壞巨噬細胞的吞噬崩解作用。重要的是當血糖控制好的確可改善白血球的氧化功能及巨噬細胞吞噬作用的能力。曾有報導指出，重症患者若本身有糖尿病且其血糖值超過 11mmol/L (>200mg/dl)的病人則有較高感染的危險性。Furnary 等作者表示，胰島素若使用靜脈持續輸注方式給與，則開心手術後胸骨傷口感染機率較皮下輸注給與來得低 (0.8 vs.2.0)。重症患者若使用外生性胰島素來嚴格的控制血糖，的確可降低菌血症一半的發生機率，並可大幅減低敗血症引起之死亡。

- 代謝控制和高血脂

第二型糖尿病胰島素不耐的情形 (insulin resistance)和脂質代謝異常有關。主要其會增加 LDL 的量，而 LDL 也被証實所攜帶的膽固醇是造成動脈硬化的主因。另外，像三酸甘油酯過高或 HDL 濃度過低都是造成動脈硬化的危險因子。游離脂肪酸之增加也許會造成肝脂肪變性(hepatic steatosis)。游離脂肪酸可從週邊脂肪細胞內的三酸甘油酯水解或從食物中獲得或是體內自行合成。重症病人若使用全靜脈營養輸注，再加上體內自行合成的脂肪酸，這有可能是造成高血脂的

原因。攝取過多的碳酸化合物也會使肝臟肝糖的儲存飽和，如此碳酸化合物傾向於脂肪酸之合成，最後增加脂肪肝的發生率。不同於糖尿病病人，重症病人常會有三酸甘油酯過高且合併有低膽固醇的情形。目前發現低膽固醇血症似乎和疾病嚴重程度有關，但機轉仍不明。血中膽固醇濃度較低的病人會增加敗血性休克的危險性，主要是因內毒素的清除需仰賴脂蛋白的運輸，此時的治療方式則為持續輸注高密度脂蛋白。

- 代謝控制和發炎

高血糖會使免疫系統受到抑制，破壞白血球和巨噬細胞的功能。重症病人嚴格的控制血糖可減緩發炎的程度，這些可從白血球增多或減少及體溫過高或過低發生時間的長短得知。研究發現使用胰島素來嚴格控制血糖，可抑制 C-reactive protein 和 mannose-binding lectin 的急性反應。對於胰島素為何能抑制發炎反應，其確切的機轉還不清楚，但有不少學者認為和抑制 TNF α 、macrophage migration-inhibitory factor 和 superoxide anion 的釋出及拮抗其作用有關。

- 代謝控制和凝血反應

高血糖會使血液黏稠度增加而呈現血小板凝集的高凝血狀況，此會增加血栓及死亡的發生機率，如心肌梗塞、週邊血管栓塞及中風。主要的原因包括血管內皮細胞功能失調、凝血因子濃度的增加、血小板的活化、血栓溶解系統的抑制及抗凝血蛋白 (protein C) 濃度的減少。重症病人常會發生瀰漫性血管內凝血病變 (disseminated intravascular coagulation)，這會造成全身性小血管血栓的生成，進而導致多重器官的衰竭。誘導的因素為嚴重的外傷、低血容性休克、惡性腫瘤、敗血症、輸錯血等，其中以敗血症最為常見。在 NEJM 2001 年有一篇文章指出，敗血症的病人若給與活化性的 protein C 則可增加 28 天的存活率達 6%

5. 飲食的控制是否可改善併發症的發生？

曾有研究發現若給與重症病人高卡路里的飲食(35-40 kcal/Kg)，有可能會導致感染或引發嚴重代謝性併發症，如高血糖、高三酸甘油酯、尿氮症到肝脂肪變性、高張性脫水等。Mc-Cowen 等作者為了評估低卡路里的飲食是否可改善感染及代謝性併發症的發生率，所以設計了一個實驗。低卡路里全靜脈營養輸注的熱量為 14kcal/Kg，而一般配方則是依據實際體重來計算熱量 18kcal/Kg。然而實驗結果發現低卡路里的飲食並無法降低感染或代謝性疾病的發生。所以直到目前為止，並沒有明確的結果表示低卡路里的飲食優於一般配方。

6. 重症病人若有糖尿病病史即暗示需做特定代謝性處理嗎？

不管病人有無糖尿病病史，重症病患使用胰島素將血糖控制在一般正常範圍，則其發病率及死亡率是與有糖尿病病史的病人是相當的。所以對重症患者而言，血糖控制最好採取較嚴苛的標準，儘量讓血糖控制在一般正常範圍，也最好

停掉口服降血糖藥物並使用持續靜脈輸注方式給與胰島素。由於重症病人常會出現血糖不穩情形，持續輸注方式可隨時依病人血糖值之變化而調整胰島素的劑量，此是較簡單且精確的方法。短效胰島素靜脈輸注時，其半衰期約為 3 分鐘，所以當病人出現低血糖時可很快的恢復血糖值。將血糖控制的標準更嚴格時，對於重症患者最怕的是藥物引起的低血糖反應。臨床上低血糖症狀為冒汗、心跳加快、陣顫、嗜睡、視力模糊、神智不清或抽搐等情形。若是因嚴重低血糖 (<1.67 mmol/L) 而造成的腦損害則是不可逆的。為避免低血糖的發生，一般建議病人入加護病房的前 12 至 24 小時需每 1 至 2 小時測血糖一次，若病人已達穩定血糖濃度，可改成每 4 小時測血糖值。然而，低血糖常發生在加護病房一星期後，大部分的原因為胰島素劑量並沒有隨著病人病情好轉或 NPO 而調整。

7. 血糖控制重要還是胰島素的使用重要？

目前的說法不一。較讓人信服的說法是認為對胰島素有敏感性的器官，胰島素會直接作用去改善這些器官的功能，像是在心臟或骨骼肌，胰島素可調節糖分之攝取。當高血糖時，骨骼肌則會加速異化作用。所以這可解釋重症病人若使用呼吸器時，胰島素的使用是有幫助的。肝臟，為最主要糖質新生的部位，也是另一個對胰島素敏感的器官。但最近發現胰島素並無法調控糖質新生的作用。胰島素的使用和嚴格的血糖控制可保護重症病人的腎臟功能及降低多種神經病變的發生率。像是糖尿病病患，已確定嚴格的控制血糖可降低糖尿病性腎病變的嚴重程度及延緩神經病變的發生。然而，對於重症病人突然發生的多種神經病變或急性腎衰竭，高血糖的作用應沒有這麼快，所以這個過程應有其他的因子扮演了一些角色，這目前仍在研究中。

結論

過去認為對於心肌梗塞或中風的病人，壓力性高血糖的治療目標為小於 12mmol/L。最近的研究則認為利用外生性胰島素將血糖控制在正常範圍內 (4.5-6.1 mmol/L)，則會戲劇性地降低併發症的發生率及死亡率。曾有一粗步的估計，若是將重症患者以胰島素嚴格控制血糖，則會降低重症病人住加護病房的時間且每一加護病床可省美金 4 萬元，且這還不包括洗腎、輸血及抗生素的使用。未來的研究應著重於健康與經濟效益的評估、解開壓力性高血糖之真正機轉及胰島素所扮演之角色。至於有些住院病人確實有因壓力而致使血糖稍微增加，但未達需藥物控制的程度，此時嚴格的血糖控制是否有好處，仍需更進一步調查。